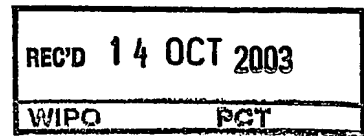


PCT/DE03/02537



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 34 533.3

Anmeldetag: 30. Juli 2002

Anmelder/Inhaber:

Richard Wolf GmbH, Knittlingen/DE

Erstanmelder:

Dr. Siegfried Ginter, Stutensee/DE;
Marko Liebler, Bretten/DE;
Thomas Dreyer, Karlsruhe/DE;
Dr. Rainer Riedlinger, Karlsruhe/DE.

Bezeichnung:

Gerät und Verfahren zur thermischen Gewebe-
behandlung unter gezielter Nutzung nichtlinearer
Ultraschalleffekte

IPC:

A 61 N 7/02

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 19. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Brosig

BEST AVAILABLE COPY



Bezeichnung der Erfindung:

Gerät und Verfahren zur thermischen Gewebebehandlung unter gezielter Nutzung nichtlinearer Ultraschalleffekte

Zusammenfassung:

Bei der Ultraschall-Thermotherapie sollen lokale Gewebebereiche thermisch zerstören werden. Herkömmlich werden hierzu monofrequente continuous-wave Ultraschallsignale verwendet. Diese führen zu einer nicht optimalen Wärmeverteilung bzw. nicht optimalen Lokalität der Erwärmung im Gewebe. In der Praxis entsteht folgendes Dosierungsproblem: Vermeidung von unerwünschter Gewebeschädigung im Vorgewebe bei gleichzeitig ausreichend großer Schädigungswirkung im Zielgebiet.

Um die Wärmeverteilung zu optimieren bzw. die Lokalität der Erwärmung zu steigern werden hier modifizierter Sendesignale (z.B. multifrequente Signale) eingesetzt, die auf eine gezielte Nutzung der nichtlinearen Ultraschall-Ausbreitungs- und Dämpfungseigenschaften im Gewebe adaptiert sind. Hierdurch lässt sich, beschränkt auf das Zielgebiet, einen durch nichtlineare Ultraschalleffekte hervorgerufenen nichtlineareren Erwärmungsgewinn erreichen, der die Lokalität der Erwärmung drastisch verbessert.

Aufgrund dieser Optimierung wird die Dosierungsproblematik wesentlich entschärft und es ist möglich auch tiefliegende Tumore ohne unerwünschte Verbrennungen im Vorgewebe thermisch zu zerstören. Es werden somit sowohl die praktische Handhabbarkeit der Ultraschall-Thermotherapie verbessert als auch deren Nebenwirkungen weiter reduziert.

Bezeichnung der Erfindung:

Gerät und Verfahren zur thermischen Gewebebehandlung unter gezielter Nutzung nichtlinearer Ultraschalleffekte

Beschreibung der Erfindung:

Bei der Therapie von soliden Tumoren setzt sich in der chirurgischen Medizin die Organerhaltende Behandlung immer mehr durch. In diesen Fällen stellt der therapeutische Einsatz von hochintensivem Ultraschall (US) eine viel versprechende alternative Therapieform dar [15, S.1104]. Durch eine extrakorporale Applikation von hochintensivem fokussiertem US (HIFU = High Intensive Focussed Ultrasound) können auch tief im Körper gelegene Tumore nichtinvasiv thermisch zerstört werden. Somit eignet sich der Einsatz von HIFU für eine Vielzahl möglicher Tumorerkrankungen, wie z. B. für die Behandlung von Tumoren der Brust, der Prostata, der Niere, der Blase und der Leber [8]. Der Vorteil einer Therapie mit Ultraschall im Vergleich zu konventionellen Tumorbehandlungen besteht vor allem in der patientenschonenden Wirkungsweise und der daraus resultierenden hohen Akzeptanz bei den Patienten.

Die prinzipielle Wirkungsweise ist in Abbildung 1 dargestellt: Ein fokussierender US-Sender strahlt hochintensiven Ultraschall ab. Über eine Wasservorlaufstrecke koppelt der Ultraschall in den Körper ein und wird in die Fokusregion gebündelt. Dort befindet sich der zu behandelnde Tumor. Die Absorption des Ultraschalls im Gewebe führt zu einer Erwärmung. In der Fokusregion wird die therapeutische Wirkung des Ultraschallfeldes maximal. Angestrebt werden bei der Ultraschall-Thermotherapie (USTT) lokale Temperaturen im Tumor von ca. 70-90°C, welche binnen Sekunden eine Thermonekrose in der Fokusregion (Nekrospot) induzieren, bei gleichzeitiger Vermeidung der Überhitzung des den Tumor umgebenden Gewebes. Eine komplette Tumorbehandlung erfolgt durch punktweises Aneinandersetzen einzelner Nekrospots. Die Wahrscheinlichkeit des thermisch bedingten Zelltodes hängt von der erreichten Temperatur und deren Einwirkdauer ab. Neben diesem thermischen Effekt sind noch mechanische Effekte, z. B. durch die Kavitation (Bildung von Gas und Dampf gefüllten Hohlräumen) vorhanden.

Folgende Problem sind heutzutage mit dem Einsatz der Ultraschall Thermotherapie verbunden:

- Eine gezielte lokale Nekroseerzeugung erfordert eine genaue Dosierung der Therapie, um im vorgelagerten oder den Tumor umgebenden Gewebe keine unerwünschten Verbrennungen, sogenannte "hot spots", zu erzeugen und dennoch im Fokusgebiet ausreichend Wärme zur Thermotherapie zu erreichen. Diese Dosierungsproblematik ist in vielen Anwendungsbereichen der limitierende Faktor, welcher eine rasche Etablierung dieser Therapie verhindert. Gerade bei der Behandlung tiefer liegender Tumore werden aufgrund der Handlichkeit der Geräte bzw. der Begrenztheit des US-Fensters

in den menschlichen Körper, in aller Regel schwach fokussierende US-Sender eingesetzt. Diese zeigen gegenüber stark fokussierenden Systemen eine deutlich schlechtere Lokalität der Erwärmung (Abbildung 2). Somit ergibt sich für die Anwendung in der Praxis nur ein sehr enger Bereich für die richtige Wahl, z.B. der Erwärmungszeit für die Erzeugung eines Nekrospot ohne unerwünschte "hot spots" im Vorgewebe und unerwünschte "cold spots" im zu behandelnden Gebiet zu hinterlassen. Abbildung 2 verdeutlicht den Begriff der Lokalität der Erwärmung: Die Lokalität ergibt sich als Quotient aus dem Maximum der Wärmequelle im Fokusbereich zum Maximum der Wärmequelle im vorgelagerten Gewebe.

- Die Behandlung eines vollständigen Tumors erfolgt durch punktweises Aneinandersetzen einzelner Thermonekrosen (Scanning). Ein bisher ungelöstes Problem der Ultraschall-Thermotherapie ist die für die Behandlung großer Tumervolumina notwendige lange Therapiedauer. Um thermische Akkumulationseffekte und somit Überhitzungen im Vorgewebe zu verhindern, muss momentan zwischen den einzelnen Ultraschallapplikationen eine Pausenzeit eingehalten werden, welche die eigentlich erforderliche Applikationsdauer der Therapie drastisch erhöht.
- Die Frage, ob die Thermoablation durch fokussierten US zu einer verstärkten Metastasierung führt, ist noch nicht abschließend geklärt. Bisher kann jedoch davon ausgegangen werden, dass keine erhöhte Metastasierungsrate auftritt, wenn lediglich thermische Energie und keine mechanischen Kavitationen im Tumor wirken [11, 14]. Deshalb muss die mechanische Belastung des Gewebes durch Kavitation möglichst gering gehalten werden.

Zur Zeit werden zur Erwärmung bzw. zur Überhitzung des Gewebes in der USTT ausschließlich monofrequente CW Drucksignale vom US Sender abgestrahlt. Die Wahl der Amplitude und der Frequenz des US Signals erfolgt in Abhängigkeit der Lage des Tumors auf der Basis einfacher, linearer Überlegungen sowie durch Auswertung umfangreicher *in vitro* und *in vivo* Experimente [13, 7]. Da die für weiche Gewebe typische US Dämpfung exponentiell mit der Frequenz steigt, werden in der Regel für die USTT oberflächennaher Tumore CW-Sinussignale mit höheren Frequenzen und geringeren Amplituden gewählt. Liegen die Tumore tiefer im Gewebe wird üblicherweise die Frequenz leicht reduziert, um die Eindringtiefe des US zu erhöhen. Durch die Reduktion der Frequenz wird bei gleichbleibender Apertur des Senders die Fokussierungswirkung zur Behandlung tief liegenden Gewebes weiter geschwächt und somit die Lokalität der Erwärmung weiter verschlechtert. Die "optimalen" Amplituden und Frequenzen werden bisher ausschließlich aufgrund linearer Überlegungen so gewählt, dass die erzielte Erwärmung nur aufgrund der Dämpfung der Grundfrequenz des Signals erzielt wird [13, 7]. Um unerwünschte Kavitationseffekte zu vermeiden, werden Sinussignale mit geringen Amplituden eingesetzt. Bei CW-Sinussignalen steigt die Kavitationswahrscheinlichkeit mit sinkender Frequenz des Signals und steigender Druckamplitude (d.h. auch steigender Zuganteil der Druckwelle). Hohe Druckamplituden, die zu nichtlinearen Aufsteilungseffekten der US Wellen führen, werden deshalb i.a. vermieden. Es spielen somit in der Regel nur lineare Effekte bei der Erwärmung eine Rolle. Dies

bedeutet, dass bei Erhitzung von tief liegendem Gewebe, wie es in der USTT erwünscht ist, eine unerwünscht hohe thermische Belastung im Vorgewebe nur schwer zu vermeiden ist.

Um einen Wechsel der Sendefrequenz je nach Behandlungstiefe ohne mechanisches Wechseln des Therapiekopfes durchführen zu können, wird in Patent US5460595 ein Multifrequenz-Therapiegerät vorgestellt.

Hierdurch werden jedoch die generellen Dosierungsprobleme bei der Behandlung tief liegender Tumore, wie etwa der unerwünschte Wärmeakkumulationseffekt im Vorgewebe oder die schlechte Lokalität der Erwärmung nicht behoben.

In [1] wird ein Phased-Array US-Sender vorgestellt, mit dem gleichzeitig mehrere Temperaturfoki im Gewebe gesetzt werden können. Es wird gezeigt, dass hierdurch der erzielte Nekrosespot eines Scannpunktes deutlich vergrößert und so die Therapiezeit reduziert werden kann. Durch die gezielte Aufweitung des Fokusareals auf mehrere benachbarte Foki wird jedoch gleichzeitig die Lokalität der Erwärmung verringert, was das Dosierungsproblem weiter verschärft. Um dieses Problem in der Praxis zu lösen, muss hier therapiebegleitend ein nichtinvasives Temperaturmonitoring eingesetzt werden, das dabei helfen soll, die Gratwanderung bei der Dosierung zu beherrschen. Hierzu wird neben bildgebendem US meistens die MR-Tomographie eingesetzt. Dies macht das ursprünglich kostengünstige US-Therapieverfahren sehr kostenintensiv.

Ein Ansatz, der die Wärmeakkumulation im Vorgewebe senkt, basiert auf einem speziellen Setzen der zeitlich aufeinanderfolgenden Nekrosespots beim Abscannen des Tumorumfanges [12]. Die Wahl erfolgt so, dass zwischen der Erzeugung benachbarter Nekrosespots eine möglichst große Zeitspanne liegt, in der ein Abklingen der Temperatur erfolgen kann. Somit kann die Pausenzeit zwischen dem Setzen der einzelnen Nekrosen weiter reduziert werden.

Die Ansätze auf der Basis von linearen Überlegungen sind fest an die Verwendung von CW-Sinussignalen gebunden und versuchen durch die Wahl der geeigneten Frequenz ein Optimum der Eindringtiefe und Erwärmung aufgrund von linearen Abschätzungen zu erreichen. Dies führt für die Lokalität der Erwärmung zu suboptimalen Ergebnissen. Für die praktische Anwendung der Therapie bedeutet dies, dass zum einen die USTT von tief liegenden Tumoren ohne aufwendiges Monitoring nicht ohne "hot spots" bzw. "cold spots" möglich ist. Außerdem muss aufgrund der schlechten Lokalität der Erwärmung ausreichend Pausenzeit zwischen den einzelnen Thermonekrosen zur Abkühlung eingeräumt werden, die ihrerseits die Therapiedauer inakzeptabel verlängert. Der Ansatz [12] versucht lediglich die negativen Auswirkungen dieses suboptimalen Ergebnisses bei der Erzeugung eines Nekrosespots, nämlich die unerwünschte thermische Mehrbelastung des Vorgewebes, durch geschickte Scanning-Algorithmen bei der Behandlung des kompletten Tumors abzumildern.

Keiner der obigen Vorschläge führt zu einer Verbesserung der Lokalität der Erwärmung, d. h. zu einer Steigerung des Verhältnisses von Maximum der Wärmequelle im Fokusbe-

reich zum Maximum der Wärmequelle im vorgelagerten Gewebe, bei der Erzeugung eines Nekrosespots.

Die Zielsetzung dieser Erfindung besteht darin, eine direkte Verbesserung der Lokalität der Erwärmung unter gezielter Nutzung nichtlinearer US-Ausbreitungseffekte zu erreichen. Hierdurch wird zum einen die Gratwanderung bei der Dosierung auch bei tief liegenden Tumoren drastisch entschärft, so dass auch ohne teureres online Monitoring eine praktische Behandlung möglich wird. Zum anderen erreicht man durch eine verbesserte Lokalität auch eine deutlich geringere thermische Belastung des Vorgewebes bei gleichzeitiger Nekrotisierung des Tumors und kann somit die Pausenzeit zwischen den einzelnen Nekrosespots deutlich reduzieren. Dies führt letztendlich zu einer Optimierung der USTT, die sich sowohl in der praktischen Handhabung der Therapie bemerkbar macht als auch zur weiteren Patientenschonung beiträgt.

Es ist allgemein bekannt, dass die mit dem Einsatz von hochintensivem Ultraschall verbundenen nichtlinearen Aufsteilungseffekte der US Wellen mit einem Energietransfer von akustischer Energie von der Grundfrequenz der Welle zu höheren harmonischen Frequenzkomponenten verbunden sind. Abbildung 3 zeigt diesen nichtlinearen Aufsteilungsprozess, der zu einer Verformung des Wellenprofils führt: Ein anfängliches Sinussignal verformt sich mit zunehmendem Laufweg, wobei eine Amplitudenaufsteilung an der vorderen Wellenfront auftritt. Des weiteren werden diese hochfrequenten Komponenten des Schallfeldes aufgrund der mit steigender Frequenz exponentiell steigenden Dämpfung von weichem Gewebe stärker gedämpft [2]. In Kombination führt die nichtlineare Schallausbreitung und die Gewebedämpfung somit zu einem nichtlinearen Anstieg der induzierten Wärme, dort wo nichtlinear aufgesteilte Schallwellen vorhanden sind [9, 6, 4].

Durch den Einsatz fokussierender US Sender erreicht man grundsätzlich eine Druckamplitudenerhöhung, was im Allgemeinen zu nichtlinearen US Effekten vornehmlich in der Fokus- und Vorfokusregion führt. Gleichzeitig erfährt die US Welle im Körpergewebe eine Dämpfung, die zu einer Druckamplitudenreduktion führt. Solange der Fokussierungsgewinn die US Dämpfung im Vorgewebe übersteigt, kann man mit nichtlinearen Effekten in der Fokusregion und somit mit einem nichtlinearen Erwärmungsgewinn rechnen.

Um mit monofrequenten CW-Signalen den nichtlinearen Erwärmungsgewinn im Zielgebiet gezielt zu steigern, muss abweichend von den "optimalen" Einstellungen aufgrund linearer Überlegungen zum einen die Grundfrequenz des Signals reduziert werden, um die US Dämpfung im Vorgewebe zu minimieren. Gleichzeitig muss zum anderen jedoch die Druckamplitude am Sender erhöht werden, um in der Fokusregion ausreichend Druckamplitude für nichtlineare Aufsteilungseffekte zu erzeugen. Prinzipiell kann so die Lokalität der Erwärmung nahezu beliebig erhöht werden. Limitierend ist jedoch aus praktischer Sicht die Überschreitung der mechanischen Belastungsschwelle durch die Zuganteile der Schallwelle. Dies führt zu unerwünschten Kavitationseffekten, die im Vorgewebe zu mechanischen Gewebeerstörungen führen. Beim Einsatz von monofrequenten CW-Signalen, wie es bisher üblich ist, ist somit die Ausnutzung nichtlinearer Effekte in der Praxis kaum möglich.

In Patent WO 93/19705 wird eine praktische Realisierung zur Optimierung der Lokalität

der Erwärmung dargestellt. Hier wird ein nichtlinearer Erwärmungsgewinn durch konfokale Überlagerung zweier Ultraschall-Beams von räumlich getrennten US Sendern, was zu nichtlinearen Intermodulationsprodukte im Fokus führt, erzielt.

Der Kern dieser Erfindung liegt darin, diese durch nichtlineare Effekte hervorgerufene Erwärmung nicht nur als unvermeidlich hinzunehmen, sondern gezielt und kontrolliert als nichtlinearer Erwärmungsgewinn zur Optimierung der USTT zu Nutzen, um die Lokalität der Erwärmung und somit die komplette USTT zu verbessern und dies dadurch zu erreichen, dass zur gezielten Forcierung der nichtlinearen US Ausbreitung- und Absorptionseffekte im Fokusbereich alternative Sendesignale (im Gegensatz zu monofrequenten CW-Signale) eingesetzt werden, die obwohl sie nichtlineare Amplitudeneffekte aufweisen, zu keiner mechanischen Überbelastung durch Kavitation führen. Im Gegensatz zu der Vorgehensweise, wie sie in Patent WO 93/19705 beschreiben wird, wird hier der nichtlineare Erwärmungsgewinn nicht durch Überlagerung mehrerer getrennter US-Beams erreicht, vielmehr sind die alternativen Sendesignale speziell darauf ausgerichtet, dass sie bei direkter Abstrahlung von einem einzelnen US-Sender zu einem nichtlinearen Erwärmungsgewinn im Fokus führen.

Die wesentlichen Vorteile dieser Erfindung liegen darin, den nichtlinearen Erwärmungsgewinn nicht durch die Abstrahlung monofrequenter CW-Signale zu erreichen, sondern durch die Anwendung alternativer Signalformen zur Erhitzung. Diese sind so konzipiert, dass zum einen die Belastung (thermisch, mechanisch) des Vorgewebes reduziert wird, gleichzeitig jedoch durch einen nichtlinearen Erwärmungsgewinn im Zielgebiet deutlich mehr US-Energie in Wärme umgesetzt wird. Dies führt zu einer Verbesserung der Lokalität, was die praktische Dosierung der Therapie im Speziellen bei tief liegenden Tumoren erleichtert bzw. die schonende Behandlung ermöglicht, ohne ein teures online-Monitoring Konzept zur Regelung zu benötigen. Abbildung 4 zeigt beispielhaft, dass eine Steigerung der Lokalität durch den Einsatz alternativer Signalformen möglich ist (die Ergebnisse sind Resultate eines eigens hierfür entwickelten Simulationswerkzeugs). Im Gegensatz zu Patent WO 93/19705 vereinfacht sich durch den Einsatz eines einzigen Senders die praktische Handhabung des Therapiegeräts. Eine konfokale Ausrichtung der ein einzelnen Sender, wie dies in Patent WO 93/19705 nötig ist, entfällt. Ausserdem benötigt ein System bestehend aus mehreren Einzelsendern ein deutlich größeres US-Eintrittsfenster in den Körper. Dies ist besonders für die Behandlung tiefliegenden Gewebes, wo die gezielte Ausnutzung des nichtlinearen Erwärmungsgewinn therapieentscheidend sein wird, nicht immer vorhanden.

Als alternative Signalformen kommen Mehrfrequenz-CW-Signale, Pulssignale und die Kombination von Mehrfrequenz-Signalen und Pulssignalen in Betracht.

Mehrfrequenz CW-Signale (bestehend aus additiver Überlagerung von mindestens 2 monofrequenten CW-Signale oder Chirpsignalen) zeigen ein gegenüber monofrequenten CW-Signalen verändertes Kavitationsverhalten [10] [3] [5]. Je nach Wahl der Frequenzen und der Kombination können hierdurch die Druckamplituden erhöht werden, ohne mechanische Mehrbelastung durch Kavitation zu erzeugen. Dies kann zu einem nichtlinearen Erwärmungsgewinn im Zielgebiet genutzt werden. Durch die Zumischung höherer harmo-

nischer Frequenzkomponenten (Abbildung 4, Signal 2) kann im Vergleich zum monofrequenten Signal (Abbildung 4, Signal 1) mit der Grundfrequenz zum einen der Zuganteil der Druckwelle im Gewebe weiter reduziert und gleichzeitig der nichtlineare Aufsteilungsprozess forciert werden, bei Reduktion der abgestrahlten US Leistung. Durch eine Überlagerung von Grundfrequenz und einer tieferen Frequenzkomponente (Abbildung 4, Signal 3) wird im Vorgewebe aufgrund der schwachen US-Absorption des tieffrequenten Anteils nahezu keine zusätzliche Erwärmung erzeugt, durch das zusätzliche Druckfeld in der Zielregion, das durch die Bündelung der tieferen Frequenzkomponente erzeugt wird, wird das Hauptfeld bei der Grundfrequenz in den nichtlinearen Bereich gebracht, was zu einer deutlichen Verbesserung der Lokalität führt. Die Amplituden der beiden Frequenzkomponenten sind so gewählt, dass jedes Signal für sich keine Kavitation erzeugen würde. Da all diese Prozesse nichtlinear sind, kann somit die im Fokusgebiet erzeugte zusätzliche nichtlineare Erwärmung ein Vielfaches der linear erzeugten Erwärmung betragen und somit das Verhalten der Therapie dominieren.

Beim Übergang von CW-Signalen zu Pulssignalen gewinnt man nun weiterhin den Vorteil, dass die beim CW-Signal auftretenden Überlagerungen durch Interferenzen, die in den Regionen konstruktiver Interferenz zu erhöhter thermischer und mechanischer Belastung im Vorgewebe führen, vermieden werden können. Dadurch kann beim Pulssignal für gleiche Zugbelastung wie beim CW-Signal die Druckamplitude am Sender verdoppelt werden, was zu einer drastisch erhöhten nichtlinearen Aufsteilung der Welle im Zielgebiet führt. Ausserdem bietet das Pulssignal gegenüber dem CW-Sinus Signal viel Freiraum zur Pulsformung. Man kann im Pulssignal durch Pulsformung den positiven Anteil, der für die nichtlineare Wellenaufsteilung verantwortlich ist, trennen vom Zuganteil, der die Ursache für die mechanische Belastung des Vorgewebes darstellt. So kann eine gezielte Verstärkung der nichtlinearen Ausbreitung durch einen kurzen starken Überdruckpuls gefolgt von einem langgezogenen, dafür nur schwachen Unterdruckanteil erfolgen. Dies ist beim Einsatz von CW-Sinussignalen nicht möglich. Eine Erwärmung erfolgt durch eine hochratige Pulswiederholfrequenz größer 1 kHz. Die Verwendung von herkömmlichen Druckpulsen aus dem Bereich der Lithotripsie sind als alternative Signalformen nicht geeignet. Diese Pulsformen sind nicht für die Erwärmung konzipiert und führen schon bei Pulswiederholfrequenzen von wenigen Hz aufgrund ihrer großen Zuganteile zu verstärkter Kavitation. Pulswiederholraten von größer 1 kHz, die zur Erwärmung notwendig sind, können deshalb nicht eingesetzt werden.

Schließlich kann durch Kombination von monofrequenten bzw. multifrequenten CW-Sinussignalen und Pulsen eine Optimierung erzielt werden. Geheizt wird durch die Pulse. Das (tieffrequente) CW-Druckfeld erzeugt durch dessen Fokussierung in der Fokus- und Vorfokusregion eine Druckvorspannung, so dass die Nichtlinearitäten in der US-Ausbreitung hierdurch weiter verstärkt werden.

Literatur

- [1] D. R. Daum and K. Hynynen. A 256-element ultrasonic phased array system for the treatment of large volumes of deep seated tissue. *IEEE Trans. Ultras. Ferro. Freq. Control*, 46(5):1254-1268, 1999.
- [2] F.A. Duck. *Physical Properties of Tissue*. Academic Press, London, 1990.
- [3] R. Feng, C. Zhu, J. Xu, Z. Chen, and H. Li. Enhancement of ultrasonic cavitation yield by a bifrequency irradiation and its frequency effect. In P. K. Kuhl and L. A. Crum, editors, *Proceedings of the 135th Meeting of the ASA, Seattle, USA*, volume III, pages 1715-1716. Acoustical Society of America, Juni 1998.
- [4] E.A. Filonenko. Effect of acoustic nonlinearity on heating of biological tissue by high-intensity focused ultrasound. *Acoustical Physics*, 47(4):468-475, 2001.
- [5] K. Fujimoto, Y. Ishibashi, M. Shibata, T. Suzuki, S. Aida, N. Ioritani, S. Shirai, and S. Orikasa. A new cavitation suppression technique for local ablation using high-intensity focused ultrasound. In *IEEE Ultrasonics Symposium - 1995*, pages 1629-1632, 1995.
- [6] S. Ginter. Numerical simulation of ultrasound-thermotherapy combining nonlinear wave propagation with broadband soft-tissue absorption. *Ultrasonics*, 37:693-696, 2000.
- [7] C. R. Hill. Optimum acoustic frequency for focused ultrasound surgery. *Ultrasound Med. and Biol.*, 20(3):271-277, 1994.
- [8] C.R. Hill and G.R. ter Haar. Review article: High intensity focused ultrasound - potential for cancer treatment. *Brit. J. Radiol.*, 68(816):1296-1303, 1995.
- [9] V. Khokhlova, O. Sapozhnikov, Yu. Pishchalnikov, T. Sinilo, E. Filonenko, M. Bailey, and L. Crum. Enhancement of ultrasound-induced heating in tissue phantoms due to formation of shocks: experimental measurements and numerical simulations. Handout: WFUMB 2000, Florence, 2000.
- [10] B.-Y. Lu, W.-L. Lin, Y.-Y. Chen, R.-S. Yang, T.-S. Kou, and C.-Y. Wang. A multifrequency driving system for ultrasound hyperthermia. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 18(5):106-111, 1999.
- [11] G. O. N. Oosterhof, E. B. Cornel, G. A. H. J. Smits, F. M. J. Debruyne, and J. A. Schalken. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases. *European Urology*, 32(1):91-95, 1997.

- [12] R. Rastert, I. Simiantonakis, M. Moosmann, P. Huber, J. Debus, and J. Jenne. Treatment acceleration by modification of sound fields and sonication modalities. In S.C. Schneider, M. Levy, and B.R. McAvoy, editors, *IEEE Ultrasonics Symposium, San Juan, Puerto Rico*, volume 2, pages 1441–1444. IEEE Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control Society, October 2000.
- [13] I.H. Rivens, R.L. Clarke, and G.R. ter Haar. Design of focused ultrasound surgery transducers. *IEEE Trans. Ultras. Ferro. Freq. Control*, 43(6):1023–1031, 1996.
- [14] G. Vallancien, E. Chartier-Kastler, N. Bataille, D. Chopin, M. Hargouni, and J. Bugaran. Focused extracorporeal pyrotherapy. *European Urology*, 23 (suppl. 1), 1993.
- [15] F. Wu, W.-Z. Chen, J. Bai, J.-Z. Zou, Z.-L. Wang, H. Zhu, and Z.-B. Wang. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with High-Intensity Focused Ultrasound. *Ultrasound Med. and Biol.*, 27(8):1099–1106, 2001.

Bezeichnung der Erfindung:

Gerät und Verfahren zur thermischen Gewebebehandlung unter gezielter Nutzung nichtlinearer Ultraschalleffekte

Patentansprüche:

- 1) **Hauptanspruch:** Anordnung und Verfahren zur Erzeugung von lokalen Temperaturerhöhungen im Inneren von Materialien mittels fokussierten Schallsignalen in einem Zielgebiet, also innerhalb eines nahe um den Fokus gelegenen Volumens, dadurch gekennzeichnet, dass zur gesteigerten Erzeugung von Wärme infolge akustischer Absorption solche Schallsignale im Zielgebiet generiert werden, die von einem Schallsender abgestrahlt werden und die nicht durch Abstrahlung eines einzigen sinusförmigen Druck-Zeit-Signals erzeugt werden und deren Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet weder sinusförmig ist noch gleiche Beträge von Druck- und Zugamplituden aufweist, sondern derart gestaltet ist, dass die Beträge der Druckamplituden größer als die der Zugamplituden sind und dass der Druck-Zeit-Verlauf in Bezug auf den Ruhedruckzustand des Materials solchermaßen an die nichtlinearen elastischen und nichtlinearen absorbierenden Eigenschaften des Materials adaptiert asymmetrisch gestaltet ist, dass er bei der fokussierten Schallausbreitung im Zusammenwirken mit den nichtlinearen elastischen und nichtlinearen absorbierenden Eigenschaften des Materials einen - im Vergleich zu sinusförmigen Signalen mit gleicher Leistung - lokalen Erwärmungsgewinn im Zielgebiet erzeugt.
- 2) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet dadurch hergestellt wird, dass mehrere monofrequente Signale überlagert werden, welche von einem Schallsender abgegeben werden.
- 3) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet dadurch hergestellt wird, dass asymmetrische Schallsignale von einem Schallsender abgegeben werden.
- 4) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet dadurch hergestellt wird, dass frequenzmodulierte Chirp-Signale von einem Schallsender abgegeben werden.
- 5) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet durch Überlagerung asymmetrischer Schallsignale nach A3) mit mindestens einem monofrequenten Signal hergestellt wird und von einem Schallsender abgegeben wird.
- 6) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet durch Überlagerung von frequenzmodulierten Chirp-Signalen nach A4) mit mindestens einem monofrequenten Signal hergestellt wird und von einem Schallsender abgegeben wird.

7) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass die Anwendung auf biologische Materialien erfolgt.

8) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass die Anwendung auf technische Materialien erfolgt.

9) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass eine extrakorporale Behandlung an Lebewesen erfolgt.

10) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass eine minimal invasive Behandlung an Lebewesen erfolgt.

11) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass die Fokussierung mit einer selbstfokussierenden Anordnung durchgeführt wird.

12) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass die Fokussierung mit einer reflektorfokussierenden Anordnung durchgeführt wird.

13) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass die Fokussierung mit einer linsenfokussierenden Anordnung durchgeführt wird.

14) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung des Druck-Zeit-Verlaufs im Zielgebiet ein piezoelektrischer Sender eingesetzt wird, gekennzeichnet durch eine Belegung mit Piezokeramiken mit voneinander abweichenden Eigenresonanzen zur Erzeugung von mindestens zwei unterschiedlichen, gleichzeitig im Zielgebiet wirkenden, Schallsignalen.

15) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung des Druck-Zeit-Verlaufs im Zielgebiet ein piezoelektrischer Sender eingesetzt wird, der mindestens zwei Zonen aufweist zur Erzeugung von mindestens zwei unterschiedlichen, gleichzeitig im Zielgebiet wirkenden, Schallsignalen.

16) Anordnung und Verfahren nach 1), dadurch gekennzeichnet, dass sie mit einem Bildgebungsverfahren kombiniert werden.

Abbildung 1: Prinzipskizze zur Ultraschall-Thermotherapie

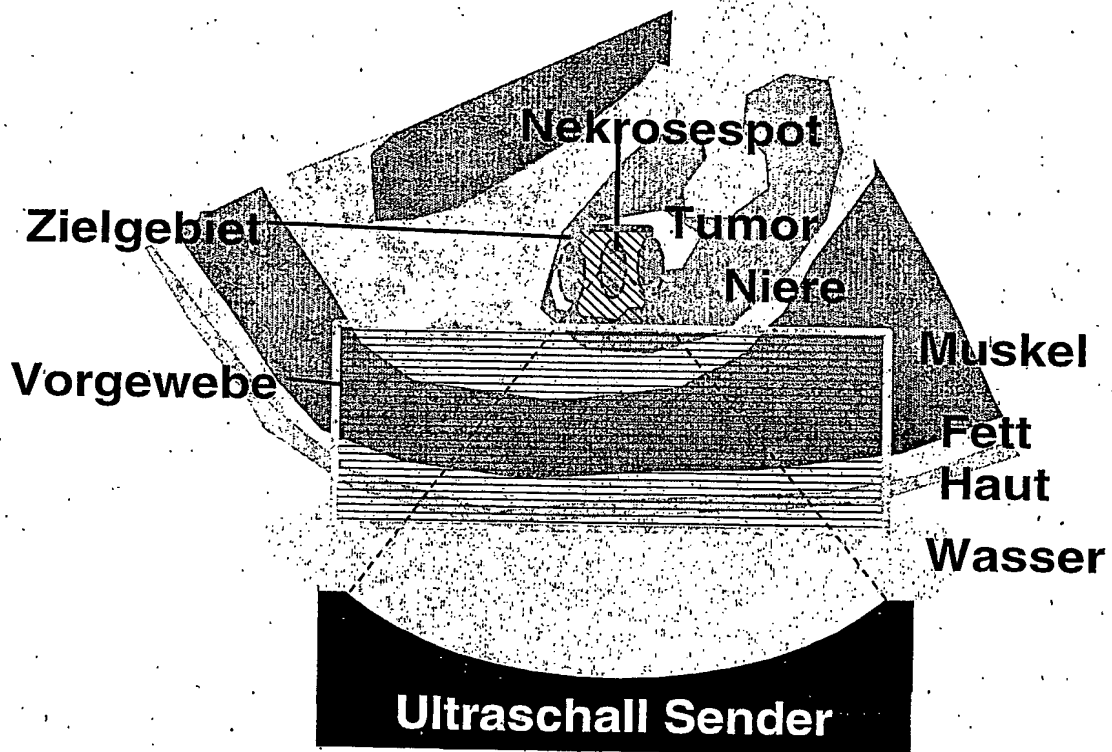


Abbildung 2: Axialer Schnitt durch die Dichte, der absorbierten US Energie pro Zeit

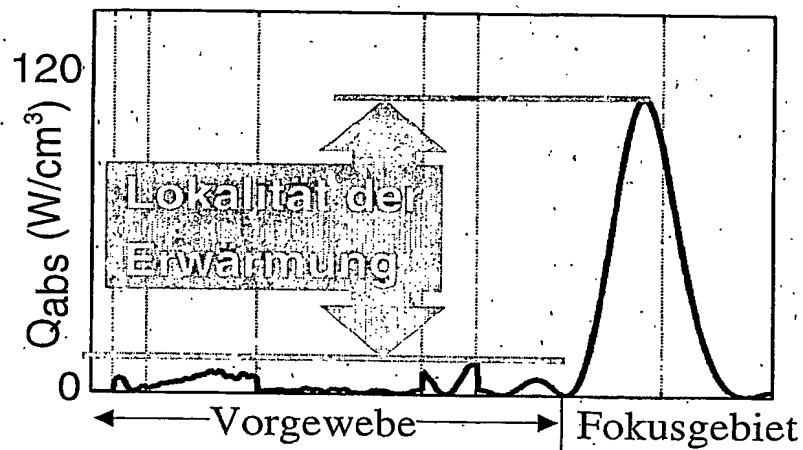


Abbildung 3: Nichtlineare Aufsteilung eines CW-Sinussignals.

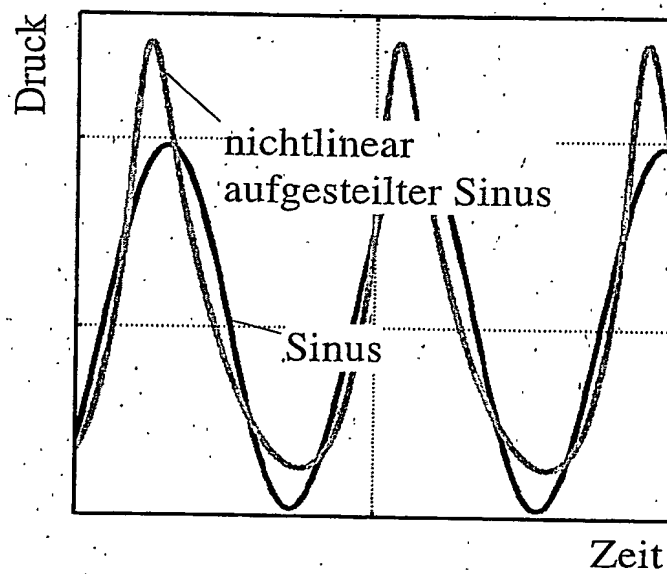
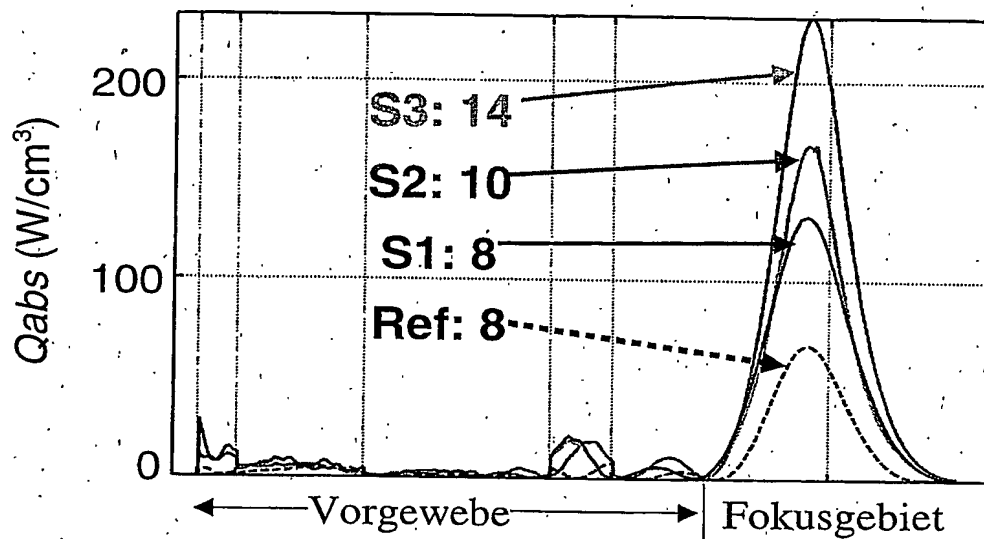


Abbildung 4: Steigerung der Lokalität der Erwärmung durch den Einsatz alternativer Signale (hier: mehrfrequente CW Signale).



S1: $p_S(t) = 0.4 \sin(2\pi 800kHz)$

S2: $p_S(t) = 0.38[\sin(2\pi 800kHz) + 0.2 \sin(2\pi 1600kHz)]$

S3: $p_S(t) = 0.4 \sin(2\pi 800kHz) + 0.2 \sin(2\pi 200kHz)$

Ref: $p_S(t) = 0.25 \sin(2\pi 1000kHz)$

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.